
Nuevos criterios diagnósticos y tratamiento actual de la pre-diabetes.

New diagnostic criteria and current treatment of prediabetes.

Miguel Soria Alcívar *
María Gabriela Castro Paredes *

RESUMEN

La American Diabetes Association define a la pre-diabetes como un estado que presentan pacientes, quienes tienen valores de glicemia enmarcados en el rango de glucosa anormal en ayuno (100-125 mg/dl) o tolerancia deteriorada a la glucosa (140-199 mg/dl), además de tener un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y de presentar enfermedad cardiovascular, eventos cerebrovasculares y neuropatía, que usualmente se acompaña de obesidad central, hipertensión, hipertrigliceridemia y valores bajos de HDL. La presente revisión tiene el objetivo de analizar los nuevos criterios diagnósticos de este estado y el tratamiento, que incluye cambios en el estilo de vida y varios fármacos que han demostrado su eficacia en estudios controlados con placebo, con antidiabéticos orales tales como troglitazona, acarbosa, metformina, rosiglitazona y agentes antihipertensivos con el objetivo de reducir o retrasar el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Pre-diabetes. Diabetes mellitus. Glucosa anormal en ayuno. Tolerancia deteriorada a la glucosa.

SUMMARY

The American Diabetes Association defines prediabetes as a condition presented by patients who have fasting glucose levels within normal values (100-125 mg/dl) or a deteriorated glucose tolerance (140-199 mg/dl) as well as having greater risk to develop type II diabetes mellitus and suffer cardiovascular disease, cerebrovascular conditions and neuropathy, usually accompanied by central obesity, hypertension, hypertriglyceridemia, and low values of HDL. The objective of this review is analyze the new diagnostic criteria of this condition and its treatment, which includes life style changes and several drugs that has showed their effectiveness in placebo controlled studies, with oral antidiabetics such as troglitazona, acarbosa, metformine, rosiglitazona and antihypertensive agents aiming to reduce or delay the development of type 2 diabetes mellitus.

Key words: Prediabetes. Diabetes mellitus. Abnormal fasting glucose. Deteriorated glucose tolerance.

Introducción

El concepto de pre-diabetes es relativamente nuevo aparece en 2004 cuando la American Diabetes Association (ADA) lo define como un estado que presentan pacientes quienes tienen valores de glicemia enmarcados en el rango de glucosa anormal en ayuno o tolerancia deteriorada a la glucosa, y que además tienen un mayor riesgo de presentar posteriormente diabetes mellitus. (DM)^{4,6,28}.

Se estima que cerca del 60% de los pacientes con DM tipo 2 han tenido pre-diabetes cinco años antes del diagnóstico¹².

Además de que recientes estudios epidemiológicos revelan que este grupo de pacientes tienen un alto riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, eventos cerebrovasculares y neuropatía especialmente quienes presentan tolerancia deteriorada a la glucosa^{5,12,29}, puesto que muchos de ellos presentan obesidad central, hipertensión, hipertrigliceridemia y valores bajos de HDL²⁹.

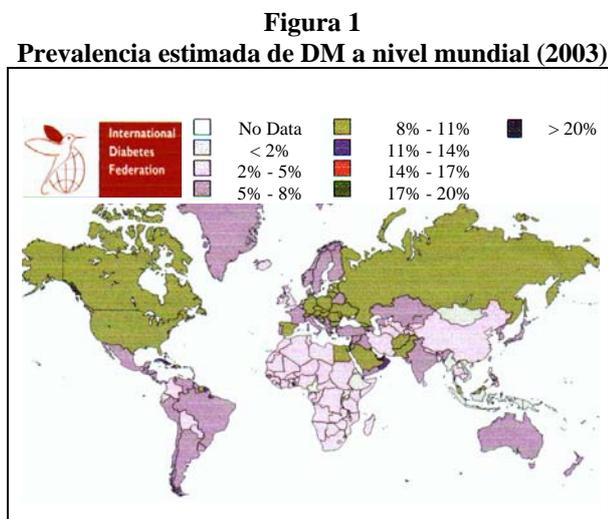
Teniendo en cuenta que la diabetes mellitus (DM) es considerada actualmente un grupo de enfermedades que comparten el fenotipo de

hiperglicemia resultado de defectos en la secreción de insulina, su acción o ambas asociada a disfunción de varios órganos tales como ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos^{2,18} y que posee una alta morbimortalidad; se constituye en un problema de salud pública por los altos costos y deterioro de la calidad de vida en estos pacientes; de allí la importancia de conocer el estado antecesor y de las medidas farmacológicas y no farmacológicas tales como modificaciones en el estilo de vida, que podrían ser utilizadas en el estado de pre-diabetes^{1,20,30}.

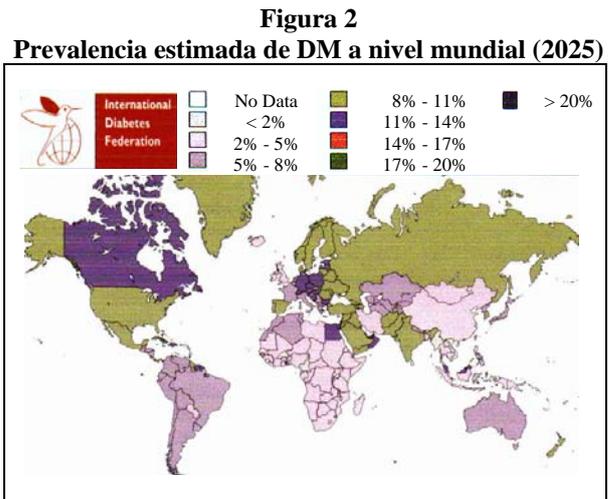
En la población general el paciente diabético presenta un riesgo 40 veces mayor de amputación, 25 veces mayor de insuficiencia renal, 20 veces mayor de ceguera, dos y cinco veces mayor de accidente vascular cerebral y tres veces mayor de infarto agudo de miocardio²². Ésta es la realidad que se pretende evitar y la presente revisión muestra los nuevos criterios diagnósticos y estudios a gran escala donde se demuestra que es posible evitar o retrasar el desarrollo de la DM.

Pre-diabetes

Según la Federación Internacional de la Diabetes, la prevalencia de la DM continúa aumentando de forma creciente, estimando que en el 2025 habrá aproximadamente 300 millones de personas afectadas por esta enfermedad dispersos en todo el planeta²⁴. En nuestro país la prevalencia estimada de DM en el 2003 fue del 2 al 5% de la población total, figura 1; mientras que en el 2025 será del 5 al 8%, figura 2.



Fuente: Diabetes Atlas. International Diabetes Federation.



Fuente: Diabetes Atlas. International Diabetes Federation.

En cuanto a la incidencia de pre-diabetes acotamos que en el año 2000 en Estados Unidos cerca de 12 millones de personas la padecían comprendidos entre las edades de 45 a 74 años⁹. Y en la actualidad hay aproximadamente 314 millones de personas con tolerancia deteriorada a la glucosa (pre-diabetes) y se prevé que aumente la cifra para alcanzar los 500 millones en 2025²⁷.

En nuestro medio no contamos con datos estadísticos sobre la incidencia de los pacientes con pre-diabetes que constituyen la base del gran iceberg, que no vemos y que en la mayoría de los casos no reciben tratamiento, que de hacerlo, sus niveles de la glicemia pueden volver a su gama normal.

Fisiopatología de la pre-diabetes

La fisiopatología de esta enfermedad es similar a la de la DM tipo2 y está caracterizada por resistencia a la insulina y daño temprano en la célula beta¹⁰. La resistencia a la insulina juega un papel fundamental en la tolerancia deteriorada a la glucosa y se manifiesta por una disminución del transporte de glucosa al interior de la célula para su utilización estimulado por la insulina, por una alteración del metabolismo de la glucosa en los adipocitos y en el músculo esquelético; y por una supresión alterada de la producción hepática de insulina²⁵. Asumiendo que la adaptación genética causó la resistencia a la insulina en la especie humana resultado de la occidentalización del estilo de vida, definida por el aumento de la ingestión de grasas saturadas, la reducción de la actividad física, el estrés crónico y el envejecimiento, pues con la edad no sólo aumenta la adiposidad

abdominal sino también la visceral; directamente relacionado con la disfunción betacelular (alteración a la respuesta aguda insulinosecretora) y su posterior claudicación que inducen hiperglicemia posprandial, basal o ambas; son los determinantes de la pre-diabetes^{14,15}.

Nuevos criterios diagnósticos

El valor referencial de glicemia en ayunas era de 70-110mg/dl; sin embargo, en la actualidad el límite de 110 ha sido modificado a 100, basado en estudios realizados por un Comité de expertos en el diagnóstico y clasificación de la DM publicado en la revista Diabetes Care² quienes analizaron la curva ROC la cual determina la habilidad de varios niveles basales de glucosa para predecir pre-diabetes, llevándolos a rangos muy cercanos a 100% de sensibilidad y 100% de especificidad. Dicho Comité de expertos analizó la curva ROC en 4 poblaciones, determinando que en holandeses el punto de corte fue de 103mg/dl, en indios americanos Pima fue de 97mg/dl, en habitantes de las Islas Mauricio fue de 94mg/dl y en San Antonio, Texas fue de 94mg/dl. Estas observaciones dieron lugar a que los valores de 110mg/dl eran inapropiadamente elevados para el límite inferior de glucosa anormal en ayuno, por lo que reduciéndolos a 100mg/dl se optimizaría su sensibilidad y su especificidad para predecir diabetes en el futuro⁷. El diagnóstico actual de pre-diabetes se resume en el cuadro 1, teniendo en cuenta que para la realización de la prueba de glucosa en ayunas debe haber ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas y para la tolerancia oral a la glucosa el paciente debe ingerir 75g de glucosa anhidra disuelta en agua y 2 horas después medir la glicemia¹⁸.

Cuadro 1
Diagnóstico de pre-diabetes

	Glucosa plasmática en ayuno (mg/dl)	Glucosa postcarga de 2 horas (mg/dl)
Glucosa anormal en ayuno	100-125*(pre-diabetes)	-
Intolerancia a la glucosa	-	140-199*(pre-diabetes)
Normal	<100	<140

* El diagnóstico de pre-diabetes se efectúa con un hallazgo positivo de glucosa anormal en ayuno y/o intolerancia a la glucosa, debiendo ser confirmado los resultados en un día diferente.

Fuente: American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care 2006; 29 Suppl 1: S43-S48

A pesar de lo acotado por la ADA, recientemente un estudio realizado en el 2006 demostró que la prueba de tolerancia oral a la glucosa es el mejor método para diagnosticar el estado de pre-diabetes, puesto que de un cohorte de 340 pacientes afroamericanos estudiados, se determinó que 62 tenían pre-diabetes, de los cuales tan sólo el 27.4% (n=17) fueron diagnosticados mediante la prueba de glicemia en ayunas, mientras que el 87.1% (n=54) fueron diagnosticados mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa¹⁶.

Adicionalmente la ADA promueve las siguientes recomendaciones de screening en pre-diabetes:

- Realizar screening para detectar pre-diabetes debe ser considerado para individuos de ≥45 años de edad, especialmente para quienes tienen un IMC ≥25kg/m².
- Realizar screening para detectar pre-diabetes en pacientes < de 45 años de edad que tengan factores de riesgo para presentar DM tipo 2, cuadro 2, y si es normal, repetir cada tres años⁵.

Cuadro 2
Factores de riesgo de DM tipo 2

Factores de riesgo
- Antecedentes familiares de DM
- Obesidad
- Inactividad física habitual
- Raza (afroamericana, hispanoestadounidense, amerindi, o ascendencia asiática, isleño del Pacífico)
- Glucosa anormal en ayuno o tolerancia deteriorada a la glucosa previamente identificada
- Historia de DM gestacional o nacimiento de un niño que pesa >4Kg
- Hipertensión ≥140/90 mmHg
- HDL <35mg/dl, triglicéridos ≥250 mg/dl, o ambos
- Síndrome de ovario poliquístico
- Antecedentes de enfermedad vascular

Fuente: American Diabetes Association: Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. USA 27 Suppl 1: S47-S54, 2004.

Manejo

En la actualidad disponemos de dos tipos de intervenciones para prevenir o retrasar el desarrollo de la DM tipo 2 durante el estado de pre-diabetes que incluyen modificaciones en el estilo de vida y la utilización de fármacos tales como metformina, troglitazona, acarbose, rosiglitazona, e incluso algunos inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (IECA) y

antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAs); sin embargo, hasta el momento no existe una aceptación total en cuanto a su uso, puesto que su beneficio ha sido evidenciado en varios estudios pero no son totalmente concluyentes^{7,23}.

Discusión

El mayor beneficio que provee la pérdida de peso y la actividad física sugiere que las modificaciones en el estilo de vida debe ser el primer paso en dar en el estado de pre-diabetes, para prevenir o retrasar la DM tipo 2, siendo las metas a conseguir la disminución del 5 al 10% del peso corporal acompañado de actividad física como una caminata de 30 minutos al día^{3,8}.

El mecanismo por el cual los IECA y los ARAs pueden prevenir o retrasar la DM tipo 2 es complejo; sin embargo, se asume que estos fármacos producen un mejoramiento del flujo sanguíneo y la microcirculación a nivel del músculo esquelético, mejorando de esta forma la entrega de insulina y glucosa en los tejidos insulino-sensibles, facilitando la secreción de insulina desde las células beta²⁶.

Entre los estudios que han demostrado una reducción de la incidencia de la DM tipo 2 en pacientes hipertensos tenemos: ramipril, lisinopril, losartán, candesartán y valsartán; cuadro 3.

Cuadro 3
Fármacos antihipertensivos que han reducido la incidencia de DM tipo 2

Estudio	Fármaco	Reducción del riesgo
HOPE	Ramipril	34%
ALLHAT	Lisinopril	30%
LIFE	Losartán	25%
SCOPE	Candesartán	25%
VALUE	Valsartán	23%

Fuente: Schenn AJ: Prevention of type 2 diabetes mellitus through of the Renin-Angiotensin system. Liege-Bélgica Drugs 64 (22): 2537-2365, 2004.

Cabe anotar que en dichos estudios el desarrollo de DM era un objetivo secundario excepto en el estudio HOPE; pero motivaron a la realización de otros estudios a gran escala para demostrar su eficacia²⁶ como el DREAM un estudio doble ciego randomizado que se realizó en 5.269 pacientes sin enfermedad cardiovascular con un seguimiento de tres años, que eran prediabéticos, realizado en 21 países quienes fueron divididos en tres grupos; uno

que recibía 15mg de ramipril/día, otro recibió placebo y un tercer grupo rosiglitazona vs placebo. Los resultados demostraron que el ramipril no reduce de forma significativa la incidencia de DM tipo 2, pero aumenta la regresión a normoglicemia¹¹, lo que sugiere que otros factores tales como modificaciones en el estilo de vida, influyeron en los resultados de los estudios anteriores; los resultados de la rosiglitazona se comentarán posteriormente.

Dentro de los antidiabéticos orales que en estudios a gran escala han demostrado reducir el riesgo de presentar DM tipo 2 durante el estado de pre-diabetes, tenemos a la troglitazona una tiazolidinediona que estimula al receptor nuclear PPAR-g a nivel muscular, hepático y adiposo regulando la expresión de genes relacionados con la acción de insulina; con este fármaco se realizó el estudio TRIPOD en 266 mujeres latinas con antecedentes de diabetes gestacional, que fueron asignadas a un grupo que recibió troglitazona 400mg/día (n=133) y un grupo placebo (n=133), con un seguimiento de 2.5 años, realizándoseles controles de glicemia en ayunas cada tres meses y prueba de tolerancia oral a la glucosa cada año. Los resultados demostraron una reducción de presentar DM tipo 2 en el grupo que consumía el fármaco en un 56%¹³. Este fármaco fue aprobado en 1997, pero se lo retiró del mercado en el 2000, porque se asoció a casos de hepatotoxicidad mortal¹⁷. Pero en base a estos datos en el estudio DREAM se utilizó un fármaco de la misma familia, la rosiglitazona la cual administrada en una dosis de 8mg/día, demostró una reducción substancial de la DM tipo 2 y de regresión a normoglicemia en el 50.5% de los pacientes con pre-diabetes¹⁹.

La metformina en el estudio Diabetes Prevention Program, realizado en 3.234 pacientes, con un seguimiento de 2.8 años, divididos en tres grupos: un grupo placebo (n=1082), un grupo recibió metformina 850mg dos veces al día (n=1073) y otro que estaba en un programa de cambios intensos en el estilo de vida cuyo objetivo era el de reducir el 7% del peso corporal con dieta y ejercicio; cabe resaltar que el grupo que recibió metformina se redujo el riesgo de presentar DM tipo 2 en un 31% mientras que en el de cambios en el estilo de vida, en un 58%²¹. Por último la acarbosa, un fármaco que inhibe la alfa-glucosidasa, retardando la absorción de la glucosa

en el estudio STOP-NDDMtrial, demostró que al ser administrada a dosis de 100mg tres veces al día, produce una reducción del riesgo de presentar DM tipo 2 en un 36%¹⁷; cuadro 4.

Cuadro 4
Antidiabéticos orales que han reducido la incidencia de DM tipo 2 en estudios a gran escala

Estudio	Fármaco	Reducción del riesgo
Dream	Rosiglitazona	50.5%
Stop-nddmtrial	Acarbosa	36%
Dpp	Metformina	31%

Fuente: adaptado de Llanes R, Arrieta F, Mora G: Prediabetes en atención primaria: diagnóstico... ¿y tratamiento? Madrid-España. Rev. Atención Primaria 37(7):400-406, 2006.

Conclusión

Con todo lo acotado hasta el momento no existe una regla universal de manejo para esta grupo de pacientes; sin embargo, los cambios en el estilo de vida tales como la disminución del peso corporal y actividad física, se constituyen en el principal arsenal para el manejo de este estado, y en algunos casos se utilizarían fármacos, ya que en los estudios donde se los ha utilizado a pesar de haber demostrado buenos resultados, no lo han hecho por sí solos ya que en todos ha habido cierto grado de intervención en el estilo de vida. Sin embargo, algunos estudios por concluir demostrarán en un futuro cercano un mayor consenso en cuanto a su manejo definitivo.

Referencias bibliográficas

1. Abuissa H, Bel DS, O'Keefe JH: Strategies to prevent type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, Kansas-USA, 21 (7): 1107-1114, 2005.
2. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care*, USA 2006; 29 Suppl 1: S43-S48.
3. American Diabetes Association: Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, USA, 27 Suppl 1: S47-S54, 2004.
4. American Diabetes Association: Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, USA, 27 Suppl 1: S11-S14, 2004.
5. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes-2006. *Diabetes Care*, USA, 29:S4-S42, 2006.
6. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, USA, 27 Suppl 1: S15-S35, 2004.
7. Anderson DC: Pharmacologic prevention or delay of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*, Georgia-USA, 39 (1): 102-109, 2005.
8. Bastarrachea R, Laviada H, Vázquez C: Análisis crítico de los nuevos criterios que sustentan el diagnóstico de pre-diabetes. *Rev. De Endocrinología y Nutrición*, México-México, 12 (2):90-96, 2004.
9. Benjamín SM, Valdez R, Geiss LS, Rolka DB, Narayan KM: Estimated number of adults with prediabetes in the US in 2000: opportunities for prevention. *Diabetes Care*, USA, 26 (3): 645-649, 2003.
10. Bhansali A, Dutta P: Pathophysiology of prediabetes. *J Indian Med Assoc*, Chandigarh-India, 103 (11): 594, 2005.
11. Boscs J, Yusuf S, Gertein HC, Poque J et al: Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *Hamilton-Canada. The New England Journal of Medicine*, USA, 355 (15):1551-1562, 2006.
12. Brian K, Mazzolini T, Shane R. Delaying the onset of type 2 Diabetes Mellitus in patients with Prediabetes. *Pharmacotherapy*, USA, 24 (3) 362-371, 2004.
13. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Rev. Diabetes*, USA 51:2796-2803, 2002.
14. Costa B: Prevención de la diabetes tipo 2: ¿Educación o también medicación? *Medicina Clínica*, Madrid-España, 119 (16): 613-615, 2002.

15. Costa B, Cabré J, Martín F: Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes. ¿Qué se oculta bajo la punta del iceberg? Atención primaria, Madrid-España, 31(7): 436-445, 2003.
16. Cheng C, Kushner H, Falkner BE: The utility of fasting glucose for detection of prediabetes. Metabolism, Philadelphia-USA 55 (4): 434-438, 2006.
17. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOPNIDDM randomised trial. Rev Lancet, USA, 359:2072-2077, 2002.
18. Fauci S, Braunwald E, Isselbacher J et al. Principios de Medicina Interna de Harrison. 16 ed, Ed Interamericana 2367-2369, 2005.
19. Gerstein HC, Tusuf S, Bosch J et al: Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Rev Lancet, Hamilton-Canada 368 (9549):1086-1015, 2006.
20. Jermendy G: Is type-2 diabetes mellitus preventable?. Rev. Orv Hetil, 144 (39): 1909-1917, 2003.
21. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.. The New England Journal of Medicine, USA, 346:393-403, 2002.
22. Lahsen R, Liberman C: Prevención de Diabetes mellitus tipo 2. Rev. Chil Nutr, Santiago-Chile. 30 (1), 2003.
23. Mukhopadhyay P, Chowdhury S: Drug therapy in prediabetes. J Indian Men Assoc, Kolkata-India, 103 (11): 603-605, 2005.
24. Ordoñez A, Dávila I, Castro M, Aycart R: Prevalencia de nefropatía en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2. Rev. Actualidad, Guayaquil-Ecuador, 15 (29): 10-13, 2006.
25. Reed P, Kronenberg H: Tratado de Endocrinología. 10ª Ed. Ed. Elsevier, Madrid-España 1544, 2004.
26. Schenn AJ: Prevention of type 2 diabetes mellitus through of the Renin-Angiotensin system. Drugs, Liege-Bélgica 64 (22): 2537-2365, 2004.
27. Segal P, Zimmet: Primer congreso internacional sobre prediabetes y síndrome metabólico. Diabetes Voice, USA, 50 (2): 45-47, 2005.
28. Short RJ, Sahebzamani FM, Brownlee J: Case Study: Screening and Treatment of Pre-Diabetes in Primary Care. Clin Diabetes, USA 22 (2): 98-100, 2004.
29. Singleton JR, Smith AG: Therapy insight: neurological complications of prediabetes. Nat Clin Pract Neurol, Salt Lake-USA, 2 (5) 276-282, 2006.
30. Zargar AH, Bashir MI: Epidemiological aspects of prediabetes-review of the current data. J Indian Med Assoc, Oshtaly-India 103 (11): 591-593, 2005.

Md. Miguel Soria Alcívar

Teléfonos: 593-04-2235633; 094556247

Correo electrónico: miguel16ec@yahoo.com

Dra. Gabriela Castro Paredes

Teléfonos: 593-04-2340472; 086079832

Correo electrónico: gaby_castro79@hotmail.com

Dra. Gabriela Castro Paredes

Fecha de presentación: 04 de enero de 2008

Fecha de publicación: 31 de marzo de 2008

Traducido por: Dr. Gonzalo Clavijo E.

